

A PROPOS
**DES FLUCTUATIONS DU TAUX
DE LA GLYCÉMIE
AU COURS DU TRAITEMENT
DU COMA DIABÉTIQUE**

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine
de Montpellier

le 5 Janvier 1948

par

DALMAU NORAT FRANCISCO, S.

né le 24 juillet 1915 à Gérone (Espagne)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ
(MENTION MÉDECINE)

Examineurs de la Thèse	{	MM. GIRAUD, Doyen, <i>Président.</i>	{	<i>Assesseurs</i>
		CARRIEU, Professeur.		
		COLL DE CARRERA, agr. libre.		
		BALMÈS, agrégé.		

MONTPELLIER
IMPRIMERIE DE LA CHARITÉ
(Pierre-Rouge)
1948

DALMAU NORAT (Francisco S.)

A propos des fluctuations du taux de la glycémie au cours du traitement du coma diabétique. — *Montpellier, Impr. de la Charité, 1948, 51 p.*

(Thèse Méd., Montpellier, 1948, n° 1)

DALMAU NORAT (Francisco S.)

A propos des fluctuations du taux de la glycémie au cours du traitement du coma diabétique. — *Montpellier, Impr. de la Charité, 1948, 51 p.*

(Thèse Méd., Montpellier, 1948, n° 1)

DALMAU NORAT (Francisco S.)

A propos des fluctuations du taux de la glycémie au cours du traitement du coma diabétique. — *Montpellier, Impr. de la Charité, 1948, 51 p.*

(Thèse Méd., Montpellier, 1948, n° 1)

DALMAU NORAT (Francisco S.)

A propos des fluctuations du taux de la glycémie au cours du traitement du coma diabétique. — *Montpellier, Impr. de la Charité, 1948, 51 p.*

(Thèse Méd., Montpellier, 1948, n° 1)

A PROPOS
**DES FLUCTUATIONS DU TAUX
DE LA GLYCÉMIE
AU COURS DU TRAITEMENT
DU COMA DIABÉTIQUE**

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine
de Montpellier

le 5 Janvier 1948

par

DALMAU NORAT FRANCISCO, S.

né le 24 juillet 1915 à Gérone (Espagne)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ
(MENTION MÉDECINE)

Examineurs de la Thèse	{	MM. GIRAUD, Doyen, <i>Président</i> .	{	<i>Assesseurs</i>
		CARRIEU, Professeur.		
		COLL DE CARRERA, agr. libre.		
		BALMÈS, agrégé.		

MONTPELLIER
IMPRIMERIE DE LA CHARITÉ
(Pierre-Rouge)
1948

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

PROFESSEURS

Chaires :

Anatomie	MM. J. DELMAS.
Histologie	TURCHINI, <i>assesseur.</i>
Physiologie	HÉDON.
Chimie biologique médicale et toxicologie	CRISTOL.
Physique médicale	PECH.
Anatomie pathologique et médecine expérimentale	BAUMEL.
Microbiologie	CARRÈRE.
Histoire naturelle médicale et parasitologie	HARANT.
Pathologie et thérapeutique générales	PAGÈS.
Thérapeutique et matière médicale	JANBON.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	N...
Hygiène	CARRIEU.
Médecine légale et médecine sociale	VIDAL.
Technique opératoire et chirurgie expérimentale	ROUX.
Pathologie médicale et clinique propédeutique	PUECH.
Pathologie et propédeutique chirurgicales	MOURGUE-MOLINÈS.
Clinique médicale	GIRAUD <i>doyen.</i>
—	BOULET.
Clinique chirurgicale	MASSABUAU.
—	LAPEYRE.
Clinique obstétricale	CADERAS de KERLEAU.
Clinique des maladies mentales et nerveuses	EUZIÈRE, <i>doyen hon.</i>
Clinique des malad. des enf. et hygiène du 1 ^{er} âge	N...
Clinique de dermato-syphiligraphie	MARGAROT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	ETIENNE.
Clinique des maladies des voies urinaires	TRUC.
Clinique gynécologique	AIMES.
Clinique ophtalmologique	DEJEAN.
Clinique d'oto-rhino-lar. et chir. maxillo-faciale	TERRACOL.
Électro-Radiologie	LAMARQUE.

Chargés de cours :

Anatomie	LAUX.
Histologie	GRANEL.

Professeurs honoraires

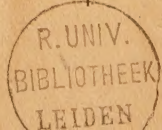
MM. BERTIN-SANS, CABANNES, GALAVIELLE,
VIRES, VILLARD, GRYNFELT, RICHE, JEANBRAU.

CHARGÉS D'ENSEIGNEMENTS COMPLÉMENTAIRES

MM.		MM.
Chimie	BÉNÉZECH, <i>ch. f. ag.</i>	Clin. des m. contag... JANBON, <i>professeur.</i>
Physiologie	LOUBATIÈRES, <i>agr.</i>	Clin. de la tuberc. ... VIDAL, <i>professeur.</i>
Pharmacologie	HARANT, <i>profess.</i>	Pathologie chirur. ... TRUC, <i>professeur.</i>
Pharmacol. et théor.	CHAPTAL, <i>agrégé.</i>	— — ... LAPEYRIE, <i>agrégé.</i>
Médecine expérim. ..	BERT, <i>agrégé.</i>	— — ... JOYEUX, <i>agrégé.</i>
Pathologie médicale.	BOUCOMONT, <i>agrégé.</i>	Chirurgie expérim. ... COURTUY, <i>ch. f. agr.</i>
— — —	BERT, <i>agrégé.</i>	Obstétrique
— — —	SERRE, <i>agrégé.</i>	— — —
Path. neurologique ..	LAFON, <i>agrégé.</i>	de KERLEAU, <i>prof.</i>
— respiratoire ..	BALMÈS, <i>agrégé.</i>	Manceuv. obstétric. .. COLL de CARRERA,
Propédeutique méd.	P. RIMBAUD, <i>agr.</i>	— — —
		Stomatologie
		— — —
		HOUPERT, <i>d. en m.</i>

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.		MM.
Médecine ..	P. RIMBAUD.	Neuro-psychiatrie .. LAFON.
— ..	BOUCOMONT.	Physiologie
— ..	BERT.	— ..
— ..	SERRE.	Chimie ..
— ..	CHAPTAL.	Chirurgie ..
— ..	BALMÈS.	— ..
		— ..
		COURTUY, <i>ch. f. onc.</i>



A MES PARENTS

MEIS ET AMICIS

A MON JURY DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR G. GIRAUD

Doyen de la Faculté de Médecine de Montpellier

*qui nous a fait le grand honneur de
bien vouloir présider la soutenance de
ce travail.*

MONSIEUR LE PROFESSEUR CARRIEU

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ COLL DE CARRERA

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ A. BALMÈS

Témoignage de profonde reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR L. BERTRAND

Chef de Clinique médicale

*qui a bien voulu nous guider dans
notre travail.*

INTRODUCTION

Le dosage du sucre du sang est l'élément fondamental du diagnostic du diabète sucré : l'hyperglycémie isolée en est le premier signe puisque, due à l'inutilisation du glucose par l'organisme diabétique, elle est le premier résultat du déficit insulaire pancréatique. Le taux de la glycémie demande cependant à être justement apprécié. Considéré isolément et sans précaution, il est sans valeur, tant il est modifié par des facteurs physiologiques et notamment par l'alimentation ; aussi préfère-t-on une courbe de dosages répétés après hyperglycémie provoquée ; là encore l'épreuve fonctionnelle est apparue insuffisante et CHABANIER a proposé de rechercher la glycémie critique au-dessous de laquelle la cétonurie apparaît. Ainsi considérée, la glycémie est le meilleur élément diagnostique et pronostique du diabète sucré en dehors du coma, car elle est le témoin de la glycestie tissulaire et elle n'est pas troublée par les modifications du seuil rénal du glucose. Ces fluctuations dans le temps sont relativement faibles car un système régulateur veille à son maintien ; l'instabilité glycémique ne se voit guère que dans le diabète de l'enfant où elle paraît conditionnée par le déséquilibre endocrino-végétatif propre à cet âge.

Au cours du coma diabétique au contraire, aussi bien chez l'adulte que chez le jeune, les fluctuations de la glycémie peuvent être rapidement considérables parce que le couple hépatorénal est profondément touché, parce que le système régulateur dérégulé entretient un métabolisme affolé, et qu'à cela s'ajoutent les à-coups de médications substitutives ou réparatrices qui n'ont pas la souplesse de la régulation physiologique : certaines fluctuations hypoglycémiques sont graves, les autres hyper-

glycémiques sont en général fort bien tolérées. Ce sont des fluctuations que nous avons pu constater chez quelques malades hospitalisés d'urgence en état de coma diabétique à la Clinique médicale de notre Maître le Professeur GIRAUD, et qui ont fait l'objet d'une communication à la réunion du diabète à Vals-les-Bains, le 6 septembre 1947, par MM. G. GIRAUD, P. MAS et L. BERTRAND.

Pour bien comprendre ces fluctuations surprenantes de la glycémie, il est indispensable d'effectuer un long retour en arrière. On ne peut en effet concevoir de telles modifications sans connaître les données actuelles de la physiologie de la régulation glycémique et de la physiopathologie du diabète et du coma diabétique. C'est pourquoi nous avons voulu tout d'abord présenter les faits, c'est-à-dire nos observations, dans un premier chapitre, puis la glyco-régulation physiologique dans le deuxième chapitre, la physio-pathologie du diabète et en particulier du coma diabétique dans le troisième chapitre, enfin dans un quatrième et dernier chapitre nous exposons le mécanisme des fluctuations de la glycémie au cours du coma diabétique et de son traitement.

CHAPITRE PREMIER

LES FAITS

OBSERVATIONS CLINIQUES

OBSERVATION I

Jean L..., 56 ans, avocat général, est reconnu diabétique depuis de nombreuses années et, depuis quinze ans, suit un régime bien équilibré avec 60 unités d'insuline par jour (3 injections de 20 unités), mais les contrôles humoraux sont très irréguliers. Les malaises qu'il ressent depuis une semaine sont mis sur le compte d'un état grippal, lorsque des douleurs abdominales puis une gêne respiratoire surviennent ; le lendemain matin à 6 heures le malade est somnolent, il entre dans le coma à 10 heures et le Professeur GIRAUD, appelé à midi, l'adresse d'extrême urgence à la salle Bichat le 28 février 1947.

Pour des raisons matérielles, ce malade n'est hospitalisé qu'à 16 heures dans un état d'autant plus grave. *Le coma est profond* avec stertor, polypnée bruyante de type Küssmaul, haleine acétonique, hypotonie généralisée, algidité des membres, hypothermie centrale (température rectale 35°4) et sécheresse des téguments ; l'anesthésie est totale, les réflexes ostéo-tendineux et pupillaires sont abolis, le pouls est seulement perçu à la fémorale et à la carotide (rythme régulier, fréquence 88) ; la tension artérielle maxima est de 5.

Les urines obtenues par sondage sont claires et contiennent :

glucose : 36 grammes par litre
acétone : + + + + +
albumine : présence très nette
culot : purée de cylindres granuleux

L'examen chimique de sang prélevé à la veine fémorale donne :

glycémie : 5 g. 70
réserve alcaline : 16 p. 100
azotémie : 0 g. 90

— A 23 heures, soit 7 heures après le début du traitement, le malade a reçu 400 unités d'insuline et 325 grammes de sucre, 20 milligrammes de cortine synthétique et des analeptiques circulatoires ; l'anesthésie s'estompe, quelques mouvements involontaires apparaissent, la tension artérielle est à 7-4... *mais l'anurie s'installe.*

— Le 1^{er} mars à 1 heure du matin, le malade prononce quelques paroles. Quelques centimètres cubes d'urines recueillies par la sonde à demeure révèlent la présence abondante de sucre et d'acétone, bien que la glycémie ne soit plus qu'à 2 g. 75 ; cependant la réserve alcaline est à 11 p. 100 et l'azotémie à 1 g. 12.

— A 7 heures, avec 1.000 unités d'insuline et 765 grammes de sucre, l'amélioration clinique est considérable puisque *le malade est sorti du coma* ; la tension artérielle est de 10-6, mais l'anurie persiste et le contrôle des urines est désormais impossible.

— A 9 h. 45, le malade est moins conscient que pendant les heures précédentes mais cependant reconnaît son entourage. *La tension artérielle fait une chute à 4 de maxima* : l'insulinothérapie est poursuivie comme précédemment au rythme de 40 unités toutes les demi-heures et, par surcroît, 60 grammes de sucre sont injectés par voie veineuse. A 11 h. 45 — il est vrai 1 h. 1/2 après l'injection veineuse de sucre — *la glycémie est à 9 grammes*, la réserve alcaline à 21 p. 100 et l'azotémie à 1 gramme. Après une dernière injection de 40 unités d'insuline, un collapsus cardiovasculaire brutal s'installe, le poul-

et la tension artérielle sont imprenables, le cœur est à peine audible et le malade agonique meurt à 16 heures, soit 17 heures après l'installation de l'anurie. En 24 heures, 1200 unités d'insuline et 850 grammes de sucre avaient été utilisés.

Résumé :

— Coma acidotique grave traité dix heures après son installation.

— Néphrite acidotique avec cylindrurie considérable, puis anurie à la 17^e heure.

— Sortie complète du coma à la 25^e heure malgré la persistance de l'anurie.

— Décès en hyperglycémie (9 grammes) par collapsus cardiovasculaire à la 34^e heure, après avoir reçu en 24 heures 1200 unités d'insuline et 850 grammes de sucre.

OBSERVATION II

Euphrasie F..., 62 ans, diabétique avérée depuis huit mois (octobre 1946), suit alors un régime irrégulier et mal défini et reçoit 40 unités d'insuline par jour (en 2 injections de 20 unités). Au début du mois de mai 1947, dans le but — louable en soi — de consulter un spécialiste du diabète, cette malade supprime d'elle-même l'insuline ; quelques jours après des épigastalgies avec vomissements apparaissent. Aussi est-ce soutenue par sa famille, somnolente, avec une dyspnée suspirieuse et une haleine acétonique, que, le 15 mai 1947, cette malade consulte le Professeur GIRAUD qui la fait admettre d'extrême urgence à la salle Espéronnier.

— A l'entrée, le 15 mai 1947, à 17 heures, voici son état : *précoma acidotique* avec sommeil invincible quoique la conscience soit conservée lorsqu'on la presse de questions, algidité des extrémités, hypothermie centrale, déshydratation, hypotonie des membres et des globes oculaires, respiration de Küssmaul caractéristique, haleine acétonique et nausées incessantes. Le pouls est à 105, la tension artérielle à 20-11, les réflexes achil-

léens sont abolis et les masses musculaires des mollets très douloureuses au moindre contact, un volumineux fibrome utérin est perçu au-dessus de la symphyse pubienne. Une miction volontaire donne les résultats suivants :

Glucose : 37 grammes par litre
Acétone : + + + + (Réaction de Legal)
Glycémie : 5 g. 85
Azotémie : 0 g. 60

La réserve alcaline n'a malheureusement pas été pratiquée à l'entrée.

— Dans la nuit, entre 18 h. 30 et 21 heures, on administre 100 unités d'insuline et 37 grammes de sucre (750 cm³ de sérum sucré isotonique à 50 p. 1.000). A 21 heures, la glycémie était à 5 g. 15 et l'acétonurie considérable. A 22 h. 30, agitation, chute tensionnelle (maxima 7) et *anurie* empêchant tout contrôle des urines. Le 16 mai à 10 heures du matin, la glycémie est tombée à 0,70, la réserve alcaline est à 38 p. 100, tandis que l'azotémie est de 1 g.

— Dans la journée du 16 mai l'anurie persiste et l'on assiste à un dramatique état de *collapsus cardio-vasculaire* avec perte de connaissance et tension artérielle imprenable pendant plusieurs minutes, heureusement influencé par des injections de cortine synthétique et de pressédrine. La tension artérielle maxima étant remontée à 18 on se croit autorisé à tenter un déblocage urinaire par une infiltration bilatérale du pédicule rénal sans résultat. Le contrôle humoral, seulement réalisé sur le sérum sanguin, montre une *hypoglycémie persistante* (0,64) et une élévation de l'azotémie (1,25) aussi la malade reçoit-elle 260 grammes de sucre sous forme de sérum hypertonique avec 160 unités d'insuline : ce traitement déclenche la diurèse, après 24 heures entières d'anurie.

— Le 17 mai à midi la situation est la suivante : assez bon état général, conscience parfaite ; tension artérielle maxima 12, glycosurie notable, acétonurie légère, glycémie 3 grammes, réserve alcaline 48 p. 100, azotémie 1,35. On donne alors dans la journée du 17 au 18 mai 105 grammes de sucre per os et 220 unités d'insuline.

— Le 18 mai à 8 heures, alors que les urines de minuit contenaient du sucre, on trouve la malade dans un état alarmant : coma algide, sueurs abondantes, respiration de type Küssmaul, pouls rapide et irrégulier, tension artérielle maxima 9 ; ni sucre, ni acétone dans les urines, *glycémie* 0,48, réserve alcaline 38 p. 100. Une injection dans la veine fémorale de 750 cm³ de sérum sucré hypertonique (225 grammes de sucre) rétablit la situation : 147 g. de sucre sont encore donnés par la bouche entre 8 h. et 18 h., tandis que pour remonter la tension artérielle dont la maxima oscille entre 8 et 12, la malade reçoit 5 injections sous-cutanées d'un demi milligramme d'adrénaline.

— Le lendemain matin 19 mai à 8 heures, la malade présente : tension artérielle 14, urines abondantes, glycosurie nette, pas d'acétonurie, *glycémie* 7 g. 70, réserve alcaline 42 p. 100, azotémie 1 g. 82. L'état général de la malade étant satisfaisant malgré cette hyperglycémie considérable, en l'absence de tout signe d'acidose et de crainte de modifier un équilibre aussi instable, on laisse la malade sans sucre ni insuline pendant 24 heures, en surveillant seulement les urines qui contiennent du sucre mais pas de corps cétoniques.

— Le 20 mai, la *glycémie est à 9 grammes*, la réserve alcaline de 42 p. 100, les urines contiennent 34 grammes de sucre par litre et un peu d'acétone ; aussi reprend-on l'insulinothérapie prudente : 10 unités toutes les 3 heures avec chaque fois 10 grammes de sucre, puis 40 unités par 24 heures (au rythme de 10 unités toutes les 6 heures) avec 200 grammes de glucides. Alors seulement la malade est progressivement équilibrée : 4 grammes de sucre dans les urines par 24 heures, pas d'acétone, *glycémie* 1 g. 50, réserve alcaline 55 p. 100, azotémie 0,25.

Cette phase heureuse de l'évolution a été cependant troublée par une parotidite bilatérale qui a rapidement cédé à la pénicilliothérapie, et par une hémiplégie gauche progressive dont la récupération a été incomplète.

Résumé :

— Femme de 62 ans.

— Précoma acidotique par arrêt de l'insulinothérapie.

- Anurie durant 24 heures avec collapsus cardio-vasculaire.
- Coma hypoglycémique pour de faibles doses d'insuline.
- Hyperglycémie considérable secondaire à l'administration de sérum glucosé et d'adrénaline.
- Parotidite bilatérale et hémiplégie gauche.
- Guérison.

OBSERVATION III

Pierre G..., 34 ans, droguiste, a été reconnu diabétique il y a quatre ans (1943) ; le traitement de ce diabète avec dénutrition est réglé par un régime strict avec 80 unités d'insuline par jour. A l'occasion des vacances, cet homme arrête l'insuline et présente, 48 heures après, des vomissements, une odeur acétonique de l'haleine et un état de torpeur progressive : dans la nuit le malade entre dans le coma ; la glycémie est à 8 g. 80, la réserve alcaline à 22 p. 100, l'azotémie 1 g. 35. Un traitement énergique avec 480 unités d'insuline, pratiqué à domicile par son frère, médecin, fait passer en 24 heures la glycémie à 0,90 et la réserve alcaline à 48. Au cours des trois jours suivants, le malade fait des comas hypoglycémiques avec convulsions, malgré des doses réduites d'insuline ; la conscience est chaque fois rétablie par l'administration de sucre intraveineux.

Cet homme est hospitalisé le 4 septembre 1947 à la salle Bichat.

A son entrée, le bilan est le suivant :

Glycémie : 0,59

Réserve alcaline : 66 p. 100

Azotémie : 0,55

Pas de sucre ni d'acétone dans les urines.

Le malade est conscient. La prise de sucre fait remonter la glycémie à 2 g. 90 et régularise la réserve alcaline à 50 p. 100 avec une glycosurie de 50 grammes.

— Le 6 septembre dans la nuit, alors que l'on avait donné 50 unités d'insuline dans la journée, coma hypoglycémique.

Dès lors l'insulinothérapie est plus prudente et on arrive à équilibrer le malade avec 150 grammes de glucides et 90 unités d'insuline par 24 heures.

Résumé :

— Coma acidotique rapidement jugulé, sans complication cardiaque ni rénale.

— Comas hypoglycémiques successifs pour des doses réduites d'insuline.

— Finalement l'équilibre est obtenu avec des doses d'insuline très supérieures à celles qui déclenchèrent les hypoglycémies au décours du coma acidotique.

CHAPITRE II

ÉLÉMENTS DE PHYSIOLOGIE SUR LA RÉGULATION GLYCÉMIQUE NORMALE

Il est d'autant plus intéressant de bien connaître le mécanisme physiologique de la glyco-régulation que des données nouvelles ont été apportées ces dernières années à cet important système de contrôle. Nous étudierons successivement l'origine du sucre sanguin et sa destinée, puis la régulation glycémique normale.

I. — Origine du sucre sanguin et sa destinée.

ORIGINE. — Ce sont les glucides alimentaires qui constituent normalement la plus grande part de l'apport sucré dans l'organisme. La *digestion* des sucres et des substances amylacées contenues dans les féculents est réalisée par des diastases hydrolysantes dites glucidolytiques, échelonnées le long du tube digestif. Les amylases salivaire, pancréatique et intestinale transforment l'amidon en diholosides ; puis les diastases intestinales transforment les diholosides en oses assimilables : l'invertase, la lactase, et la maltase dédoublent respectivement la saccharose, le lactose et le maltose en glucose et fructose, glucose et galactose, glucose et glucose. L'*absorption* par la muqueuse intestinale se fait lentement, par simple diffusion pour la plupart des oses. Mais elle s'effectue rapidement, par phosphorysation, pour certains oses : glucose, lévulose (fructose)

et galactose notamment ; cette résorption dite sélective dépendrait de l'action phosphorylante du cortex surrénal (VERZAR), qui peut être bloquée par l'acide mono-iodoacétique et la phlo-ridzine. *Les oses apportés au foie par la veine porte* sont polymérisés et stockés sous forme de glycogène, puis libérés dans la circulation générale suivant les besoins sous forme de glucose.

Dans le foie les produits de la digestion des protides et des lipides alimentaires ou du catabolisme de ces substances organiques, sont à l'origine d'une part non négligeable du sucre sanguin par l'intermédiaire du glycogène ; cette *néoglycogénèse* provient surtout des protides (50 p. 100) et pour une plus faible proportion (10 p. 100) des lipides, après le passage de ces derniers dans le poumon.

LE SUCRE DU SANG ET SON SEUIL RÉNAL.

Libéré du stockage hépatique, le sucre du sang circulant se présente pour la plus grande partie sous forme de glucose libre (encore appelé sucre actuel) ; une faible part est représentée par du glucose protéidique (BIERRY et RATHERY), surtout sous forme de glucosamine ; il existerait enfin un sucre virtuel (LÉPINE) apparaissant quelque temps après un premier dosage dont il augmente légèrement mais nettement le taux. La quantité de glucose libre dosé sur une petite quantité de sang prélevé sur fluorure de sodium est de 1 gramme par litre en moyenne (variable entre 0,90 et 1,10). Mais il est des variations physiologiques (alimentaires, émotionnelles...) dont l'intensité et la durée sont fonction de la souplesse du mécanisme régulateur ; l'épreuve d'hyperglycémie provoquée de LABBÉ est à cet égard un excellent test.

A l'opposé des substances excrémentielles ou nuisibles qui n'ont pas de seuil rénal, le sucre, substance utile et indispensable à la vie, possède comme le sel un *seuil rénal* que l'on fixe autour de 1 g. 80 par litre. La constatation du seuil rénal du glucose est due à AMBARD (1910), qui le définit ainsi actuellement : zone de glycémie au-dessus et au-dessous de laquelle le régime d'élimination urinaire du sucre change rapidement d'allure. Le mécanisme de ce régime d'élimination n'est expliqué

que depuis l'ingénieuse conception par CUSHNY de la filtration glomérulaire — résorption tubulaire à l'appui de laquelle existent d'importantes et solides expériences. Dans la glycosurie par la phloridzine ce corps chimique empêche la résorption en inhibant la phosphorylation au niveau des tubes, tout comme l'acide mono-iodoacétique le fait au niveau de la muqueuse intestinale ; par ponction glomérulaire chez la grenouille, RICHARDS et WEARN obtinrent un ultra-filtrat de sang contenant du glucose alors qu'il n'y en avait pas dans la vessie ; VERNEY et STARLING réalisent une débâcle salée par injection de diurétine (lobe postérieur d'hypophyse) qui freine la résorption tubulaire, ou une glycosurie en perfusant le rein avec une solution de cyanure de mercure qui, elle aussi, entrave la résorption tubulaire.

En dehors des seuils d'apparition (glycosurie naissante) et de disparition (glycosurie évanescence), il est incontestable qu'à glycémie égale et chez le même sujet, on rencontre une certaine mobilité du seuil (CHABANIER) ; inversement, une inertie relative du seuil (AMBARD) est également réelle.

DESTINÉE.

Sans doute le glucose libéré par le foie et maintenu en circulation par le barrage rénal, se répand-il dans tout l'organisme, mais il importe de concevoir que cet élément indispensable joue deux rôles essentiels suivant sa destinée (CRISTOL) : Aliment du muscle, il fournit de l'énergie et de la chaleur au cours de sa destruction ; en entrant dans la formation de corps complexes, il concourt à l'édification de certains tissus.

1) Destinée énergétique et calorique, évolution catabolique : contraction musculaire.

2) Destinée plastique, évolution anabolique : édification de tissus.

3) Destinée à la fois énergétique et plastique : cas particulier de la synthèse du lactose dans la mamelle.

II. — Glyco-régulation normale.

Les glandes endocrines et le système nerveux agissent sur les organes de réserve du sucre pour régulariser avec une certaine constance le taux de la glycémie, afin qu'il n'atteigne ni le seuil des accidents hypoglycémiques, ni le seuil rénal de la glycosurie.

LES ORGANES DE MISE EN RÉSERVE. — Ce sont tous les tissus en général, qui contiennent du glucose sous des formes plus ou moins combinées. Mais le tissu lacunaire, les muscles et le foie sont les organes les plus importants par leur stockage glycogénique, puisque le glycogène est la forme de réserve du glucose actif. Cependant la *glande hépatique* ne se comporte pas comme un simple réservoir glycogénique sous contrôle neuro-endocrinien ; encore faut-il l'intégrité des cellules nobles. A cet égard, DRAGSTEDT a mis en évidence une hormone lipocaïque (ou lipolysine) issue des îlots α du pancréas dont la sécrétion concurrente à celle des îlots β — qui donnent l'insuline — empêche la dégénérescence graisseuse du foie en assurant la transformation des lipides en glucides.

ACTION DES GLANDES ENDOCRINES. — *Le pancréas et le cortex surrénal ont un rôle de premier plan sur la glyco-régulation et par leur action directe mais opposée sur le réservoir glucidique assurent l'équilibre glycémique.*

Point n'est besoin de retracer l'expérience principe de Von MEHRING et MINKOWSKI (1889) reproduisant par pancréatectomie chez l'animal le diabète de l'homme, notion ultérieurement confirmée et perfectionnée par les recherches d'E. HÉDON (1892), notamment par la greffe du pancréas au cou ; il est également inutile de rappeler l'isolement par BANTING et BEST (1921) de l'insuline pancréatique — appellation donnée par SCHAFFER avant même sa découverte, comme d'ailleurs le siège de sa sécrétion assigné par LAGUESSE au niveau des îlots de Langerhans — pour affirmer le rôle capital du pancréas dans la régulation glycémique. Si l'on connaît bien maintenant

l'action hypoglycémiante du pancréas par cette protéine complexe sécrétée par les îlots β qui assure la « santé insulinienne » des diabétiques (BOULIN), on en ignore encore la formule exacte et on n'a pu encore en réaliser la synthèse.

De quelle façon s'exerce l'action hypoglycémiante de l'insuline ? Il semble que la théorie de la glycolyse sanguine ou tissulaire, longtemps soutenue, ne soit actuellement plus retenue sur le vu d'expériences discordantes. Par contre, la glycopexie paraît plus vraisemblable : elle se réalise essentiellement dans le foie, les muscles et le tissu lacunaire sous forme de glycogène. L'expérimentation récente de L. HÉDON et A. LOUBATIÈRES, réalisée avec des bilans humoraux et des dosages tissulaires, effectuée intra vitam chez le chien, notamment sur le foie par biopsie au bistouri électrique, permet de résumer ainsi la double action de l'insuline sur le métabolisme du sujet normal : 1^o Glycopexie tissulaire par glycogénoformation surtout dans le foie et beaucoup moins dans le muscle ; 2^o Glycocombustion (1) (mieux que glycolyse) tissulaire ; quant à son action d'épargne vis-à-vis des lipides et des protides, et son rôle dans l'édification de composés glyco-protidiques (comme l'haptoglobine) ou glyco-lipidiques, si elle n'est pas négligeable, elle n'est pas dominante.

Il faut noter l'existence d'extraits pancréatiques désinsulinés qui comprennent la vagotonine de SANTENOISE, hormone peu hypoglycémiante mais surtout hypotensive par l'intermédiaire du vague, dont la kalicréine ou urohypotensine de FREY serait voisine. La lipolysine de DRAGSTEDT a déjà été signalée à propos de son action sur le parenchyme hépatique.

De connaissance plus récente (notamment à la suite des travaux de BRITTON et SILVETTA, 1931-1938), le rôle des glandes surrénales dans la régulation glycémique est maintenant classique grâce à l'étude humorale des malades atteints de surrénalome et surtout par la surrénalectomie. Nous verrons que *le rôle glyco-régulateur des surrénales incombe au seul cortex et*

(1) Cependant l'injection d'insuline chez le sujet sain n'active pas la combustion du glucose parce que l'insulinémie normale suffit à activer cette combustion au maximum (AMBARD).

qu'à l'inverse du pancréas il est hyperglycémiant. Sans entrer dans le détail des diverses modalités de la surrénalectomie, il paraît ressortir des nombreux travaux qui, ces dernières années, se sont attachés à cette question : 1^o que la glande surrénale agit sur les glucides à divers stades de leur métabolisme ; 2^o que certains de ces troubles sont secondaires au déséquilibre hydro-minéral (LONG, 1940) et d'autres primaires. Aussi peut-on schématiser, avec CACHERA, les troubles du métabolisme glucidique apportés par la surrénalectomie :

1) *Les troubles primaires*, persistant malgré un équilibre hydro-minéral normal ; ce sont :

a) l'équilibre glycémique précaire avec hypoglycémie rapide à jeun, à l'effort, et sensibilité extrême à l'insuline ;

b) la chute des réserves glycogéniques dans le foie comme dans le muscle ;

c) enfin, l'amélioration apportée au diabète pancréatoprive expérimental.

2) *Les troubles secondaires au déséquilibre hydro-minéral*, réparés par l'administration d'eau, de chlorure de sodium et de potassium ; ce sont :

a) Le ralentissement de l'absorption intestinale par défaut de phosphorylation (suivant la théorie de VERSAR) ;

b) le défaut de stockage glucidique sous forme de glycogène dans le foie et le muscle, et le manque d'avidité cellulaire avec tendance à l'égénéralisation de la teneur capillaro-veineuse en glucose.

L'ablation simultanée de la médullaire par surrénalectomie permet de se demander quelle est la part de la médullaire et de la corticale dans les troubles glucidiques. Le rôle du cortex paraît prépondérant sinon exclusif. La destruction de la seule médullaire par curettage (ZWEMER et BOGGILD) en a fourni la preuve directe : cette expérience n'entrave pas le retour de la glycémie à la normale après hypoglycémie insulinique et n'atténue pas non plus le diabète pancréatoprive. La preuve indirecte en est apportée par la restauration complète — quoique avec un certain retard — du métabolisme glucidique de l'animal

surrénalectomisé par l'injection de cortine ; l'administration correctrice de cortine doit cependant tenir compte des précisions suivantes :

— l'action de la cortine naturelle s'exerce aussi bien sur les troubles primaires et secondaires en permettant le maintien des réserves glycogéniques aux dépens des protides et des lipides (néoglycogénèse) ;

— la cortine synthétique (désoxycorticostérone) qui n'est que l'hormone de l'eau et du sel n'agit que sur les troubles secondaires ;

— les stéroïdes oxygénés en C¹¹ (KENDALL, 1940), non encore obtenus par synthèse, auraient une action élective sur les troubles glucidiques primaires : hormones du sucre (?).

Les autres glandes endocrines ont une action de second plan, en ce qu'elles agissent le plus souvent sur les organes de réserve glucidique par l'intermédiaire du pancréas ou du cortex surrénal : l'hypophyse et la thyroïde agissent dans le même sens que le cortex surrénal ; les glandes génitales, les parathyroïdes et d'autres organes agissent dans le même sens que le pancréas.

L'hypophysectomie (comme la surrénalectomie) améliore le diabète expérimental pancréatoprive (chien pancréato-hypophyso-prive de HOUSSAY), telle est la donnée expérimentale qui souligne le rôle de l'*hypophyse* dans le métabolisme glucidique. La question est cependant délicate parce que l'hypophyse sécrète des hormones à action glucidique opposée, parce que le voisinage de l'infundibulotuber peut prêter à discussion et enfin parce qu'il est difficile de déterminer si l'action glyco-régulatrice de l'hypophyse s'exerce directement ou par l'intermédiaire des hormones glandotropes. Il semble actuellement que le rôle de l'hypophyse dans le métabolisme glucidique puisse se schématiser ainsi : le lobe antérieur possède le rôle le plus important par son hormone hyperglycémiante ou diabétogène de HOUSSAY dont l'injection provoque un diabète typique, lequel persiste après l'arrêt d'injections massives et prolongées réalisant le diabète permanent de YOUNG confirmé par LOUBATIÈRES ; son action est difficile à comprendre : action indi-

recte freinatrice sur le pancréas puisque l'on trouve d'importantes altérations langérhansiennes au cours du diabète de Young ? action directe puisque l'on peut faire apparaître un diabète chez l'animal porteur d'un diabète pancréatoprive amélioré par surrénalectomie ? Une deuxième hormone, hypoglycémiante celle-là, a été individualisée par ARON et par ANSELMINO et HOFFMAN sous le nom d'hormone pancréatope ultrafiltrable qui agit indirectement en provoquant une hyperplasie des îlots β de Langerhans. Enfin en troisième lieu, ANSELMINO et HOFFMAN ont encore individualisé une hormone glycogénolytique démontrée par l'injection à des rats du sang d'un animal sain ayant absorbé du sucre : ce sang entraîne une glycogénolyse massive (de l'ordre de 80 p. 100) chez le rat et cet effet ne se produit pas si l'hypophyse de l'animal donneur a été préalablement enlevée. Quant à l'hormone acétonémiante ou cétoène, décrite par les mêmes auteurs, elle interviendrait surtout dans le métabolisme des lipides. Ces deux dernières hormones ont probablement une action indirecte par l'intermédiaire des glandes surrénales. Le lobe postérieur sécrète une hormone hyperglycémiante à action différente de celle du lobe antérieur en ce qu'elle agirait par neutralisation de l'insuline (contra-insuline de LUCKE).

L'action de la *glande thyroïde* est démontrée par l'injection de thyroxine qui entraîne, comme dans la maladie de Basedow, un état paradiabétique objectivé par l'épreuve d'hyperglycémie provoquée ; cet effet hyperglycémiant permet d'envisager l'action freinatrice directe de la thyroxine sur la sécrétion d'insuline. Cependant la thyroïdectomie ne réduit pas le diabète pancréatoprive expérimental ; aussi peut-on se demander si l'action de la glande thyroïde ne s'exerce pas plus simplement par l'intermédiaire du sympathique, avec lequel on connaît la synergie fonctionnelle, en provoquant une hypersécrétion adrénalinique.

Moins important est l'effet des *autres organes qui agissent dans le même sens que le pancréas*. Peut-être cela est-il dû à l'influence primordiale de cet organe qui pourrait se suffire à lui seul mais dont l'atteinte entraîne les graves perturbations

du diabète pancréatique. Envisageons rapidement ces organes. Les glandes génitales mâles et femelles ont un effet hypoglycémiant modéré ; il est surtout net pour la folliculine et l'extrait testiculaire, et ressortit vraisemblablement d'une inhibition hypophysaire. En ce qui concerne les parathyroïdes, l'injection de parathormone et d'insuline détermine un abaissement de la glycémie plus important que le comporterait la seule dose d'insuline. L'extrait de muqueuse du duodénum contient une substance, l'incrétine de LA BARRE, dont les propriétés hypoglycémiantes analogues à celles de l'insuline seraient dues pour une part à l'excitation des îlots de Langerhans, et surtout à une action directe, puisque le chien dépancraté peut être maintenu en vie par administration de cette substance. L'injection d'extrait de rate produit une hypoglycémie transitoire, comme la splénectomie entraîne une hyperglycémie par glycogénolyse hépatique.

ACTION DU SYSTÈME NERVEUX.

Deux grands systèmes *périphériques* s'opposent pour le maintien de la glycémie. Le parasympathique, représenté par le nerf vague, favorise la sécrétion d'insuline ; l'excitation de son bout périphérique (BRITTON) entraîne une hypoglycémie à condition que les vaisseaux efférents du pancréas ne soient pas liés, permettant le passage de l'insuline dans la circulation, tandis que la vagotomie entraîne une certaine élévation de la glycémie. L'orthosympathique, représenté par les nerfs splanchniques abdominaux, a une action hyperglycémiante en favorisant la glycogénolyse hépatique par l'intermédiaire de la médullo-surrénale ; c'est pourquoi la splanchnicectomie a été proposée comme traitement chirurgical du diabète pancréatique. A cet égard *l'action de la médullo-surrénale doit être intégrée à celle du système nerveux orthosympathique* par l'intermédiaire chimique de l'adrénaline.

La mise en jeu de ces deux systèmes paraît sous la dépendance de centres *encéphaliques*. Le centre de la glyco-régulation le plus élevé siège dans l'hypothalamus, exactement dans le

noyau para-ventriculaire (ROUSSY et CAMUS) ; ce centre diencephalique est très important, son atteinte donne une hyperglycémie durable et il paraît en relation directe avec les centres sous-jacents. Les centres secondaires sous-jacents sont au nombre de trois et leur atteinte ne provoque qu'une hyperglycémie transitoire ; l'un siège dans le lobe antérieur de l'hypophyse ; la piqûre du second, situé sur le plancher du iv^e ventricule, entraîne une glycogénolyse hépatique par hypersécrétion adrénalinique puisque l'expérience de Cl. Bernard reste sans effet après surrénalectomie (A. MAYER) ; enfin il existerait un autre centre adrénalino-sécréteur mal établi.

On imagine facilement les liens qui unissent les glandes endocrines et le système nerveux. Les terminaisons nerveuses qui aboutissent aux diverses glandes sont un intermédiaire anatomique évident, bien que toutes ne soient pas en relations aussi intimes que la médullo-surrénale et les nerfs splanchniques ; mais aussi le diencephale renseigné par les hormones apportées par le sang, adresse ses ordres au système nerveux périphérique ; enfin le liquide céphalo-rachidien peut servir d'intermédiaire entre les centres supérieurs et les nerfs périphériques destinés aux glandes endocrines.

Il est enfin d'autres éléments dont l'action sur la régulation glycémique, bien que réelle, apparaît avec moins de netteté : ce sont certaines vitamines ou corps chimiques à action vitaminique (ergones). Il n'est pas le lieu de parler ici du diabète permanent provoqué par l'injection parentérale d'un toxique électif des îlots α : l'alloxane. Nous envisageons seulement les facteurs vitaminiques actifs sur le foie et l'action du sang en général ou des électrolytes qu'il transporte sur le système neuro-hormonal.

L'acide ascorbique (vit. C) favorise la combustion des glucides et des lipides. Dans le complexe vitaminique B : l'acide lactoflavine-phosphorique (vit. B₂, co-ferment du pigment respiratoire de Warburg) comme l'acide folique (vit. B-C anti-anémique) abaisse la glycémie des seuls diabétiques par leur

pouvoir d'utilisation nutritive, la pyridoxine (vit. B₆ anti-acrodynique) comme l'acide pantothénique, élèvent la glycémie.

Les électrolytes paraissent agir sur le métabolisme glucidique par inter-action neuro-hormonale : le sodium et le magnésium élèvent la glycémie, tandis que le calcium l'abaisse ; cette propriété peut être à la base de la crénothérapie du diabète.

CHAPITRE III

NOTIONS DE PHYSIOPATHOLOGIE DU DIABÈTE SUCRÉ ET DU COMA DIABÉTIQUE

« Ce n'est pas sans quelque difficulté et beaucoup d'appréhension que l'on peut, à l'heure actuelle, écrire un chapitre, même résumé et élémentaire, relatif à la physiopathologie et à la pathogénie du diabète sucré... Que l'on ne voit donc dans ce qui va suivre qu'un bref aperçu d'un des problèmes les plus ardues de la physiopathologie dont la solution reste encore à trouver », écrivait LABBÉ en 1936. Cette assertion reposait alors sur les résultats historiques des pancréatectomies, sur la découverte de l'insuline et sur certaines expériences relatives au rôle des autres glandes endocrines et notamment de l'hypophyse par HOUSSAY. Actuellement, malgré les travaux remarquables sur le diabète hypophysaire (YOUNG, 1937) et sur le diabète alloxanique (DUNN, BAILEY, et GOLDNER, 1943) pour ne citer que les faits les plus saillants, nous ne pouvons encore que répéter ce que disait M. LABBÉ il y a dix années.

Vouloir se limiter à la pathogénie du seul diabète pancréatique implique une prise de position préalable sur l'organe en cause dans le diabète sucré. L'origine pancréatique du diabète sucré, qui a suscité il y a quelques années de vives controverses, paraît actuellement résolue. Le diabète sucré est dû au dysfonctionnement d'un des chaînons du grand système glyco-régulateur ; si l'on met à part certains cas où le contexte cli-

nique met au premier plan l'atteinte d'autres glandes endocrines ou du système nerveux, dans la presque totalité des cas le diabète sucré est pancréatique, c'est dire qu'il est lié à l'insuffisance de la sécrétion interne du pancréas, ainsi que le prouvent les constatations histologiques et le succès de la cure insulinique. Cela ne signifie pas que les autres glandes endocrines et le système nerveux n'entrent pas en jeu dans le diabète pancréatique : l'interaction et la solidarité de ces facteurs de glyco-régulation interviennent parfois au cours d'états physiologiques (comme la grossesse) ou pathologiques (comme les infections) pour améliorer ou aggraver le cours du diabète pancréatique.

Un dernier point de vue est sous-entendu dans l'appellation du diabète pancréatique : c'est la distinction de l'état diabétique avec les états para-diabétiques. On admet justement aujourd'hui qu'il n'existe guère de frontière fixe au diabète et que les états para-diabétiques ne sont que des « faubourgs de la maladie » (LABBÉ). Cette notion n'a plus l'intérêt qui entretenait la controverse où l'on mélangeait le diabète sucré, le diabète rénal, les diabètes extra-insulaires, les glycosuries non diabétiques... Elle nous intéresse d'autant moins que nous devons nous attacher à la pathogénie du diabète pancréatique consommé qu'est le coma diabétique.

Pathogénie du diabète pancréatique.

Il convient d'envisager d'abord le trouble primitif de la sécrétion insulaire et ensuite ses deux conséquences majeures : le défaut de stockage hépatique et le défaut de combustion du glucose.

LE TROUBLE DE LA SÉCRÉTION INSULAIRE DU PANCRÉAS.

L'*insuffisance insulaire* est affirmée par la production du diabète pancréatoprive chez l'animal, l'injection correctrice d'insuline et par la constatation de la destruction des îlots de Langerhans dans le diabète humain.

Pour AMBARD, l'insuffisance insulaire rentre dans le cadre des réactions fermentaires du diabète ; comme dans toute réaction fermentaire, la température, le pH du milieu sont en jeu, mais aussi, et surtout, les concentrations des trois éléments qui entrent en réaction :

— le substrat ou substance qui doit être transformée, en l'espèce le glucose ;

— les ferments, non identifiés, mais certainement sédentaires, c'est-à-dire vivant dans l'intimité des tissus, qui agissent sur le glucose tantôt pour le brûler (dans les muscles), tantôt pour le polymériser en glycogène (dans le foie) ; ces ferments inactifs en eux-même nécessitent l'arrivée

— du co-ferment ambulant qui peut activer par sa seule présence la combustion du sucre ou la synthèse du glycogène : c'est l'insuline.

Pour cet auteur le diabétique est un malade chez lequel le système fermentaire est déficitaire en co-ferment (insuline) et qui compense ce déficit par une élévation de la glycémie ; cette conception fermentaire permet d'expliquer les réactions dissociées de l'insuline, certains diabètes insulino-résistants, au cas où se surajoute un déficit en ferments, des modifications du pH... On devine la porte ouverte par cette ingénieuse théorie sur des points mystérieux du diabète, et en particulier sur les fluctuations anarchiques de la glycémie qui nous intéressent.

Les constatations indiscutables bien qu'exceptionnelles d'îlots de Langerhans indemnes à l'autopsie de diabétiques avérés (LABBÉ, LAIGNEL LAVASTINE et VITRY) a permis, à défaut d'insuffisance insulaire anatomique, d'envisager l'insuffisance fonctionnelle du pancréas (LABBÉ). Elle a surtout fait naître la théorie de la *neutralisation insulaire*. Pour EPSTEIN, par une anomalie des vaisseaux ou des acini, les sécrétions pancréatiques externe et interne viennent au contact et de leur mélange naît l'inhibition de l'insuline par la trypsine, ce qu'a montré expérimentalement LA BARRE, et qu'il était facile de prévoir puisque l'insuline n'est active que par voie parentérale. Pour MAURIAC et AUBERTIN, les sécrétions antagonistes de l'hypo-

physe, du cortex surrénal ou de la thyroïde sont susceptibles de neutraliser la sécrétion insulinienne.

LES CONSÉQUENCES DU TROUBLE INSULAIRE.

Quelque point de vue que l'on adopte à l'égard du trouble pancréatique (insuffisance ou inactivation de la sécrétion insulaire), on comprend facilement, si l'on se reporte à l'action physiologique de l'insuline, qu'il en résulte les deux manifestations fondamentales du diabète : 1^o des troubles de la combustion du sucre, 2^o des troubles de la synthèse du glycogène.

Tout le monde reconnaît que l'*hyperglycémie* est la première manifestation clinique, parfois longtemps isolée et latente, du diabète ; mais l'importance et la priorité de chacun de ces troubles, qui sont à l'origine de l'*hyperglycémie*, varient suivant les conceptions des auteurs. La conception classique admet qu'après son absorption intestinale le glucose, apporté par la veine porte, est insuffisamment stocké dans le foie ; il passe alors dans le sang et s'y accumule d'autant plus que le stockage tissulaire (musculaire et lacunaire) est également insuffisant : ainsi *l'hyperglycémie est la conséquence immédiate du défaut de synthèse glycogénique dans les organes de stockage, laquelle est le fait du déficit en insuline* (co-ferment d'AMBARD).

Dans une monographie récente (*Le diabète et sa pathogénie*, 1946), AMBARD expose la conception du diabète dont nous avons déjà parlé. Pour lui, *l'hyperglycémie est une réaction par laquelle l'organisme s'efforce de compenser le trouble de la combustion du sucre, qui est le fait d'une diminution de l'activité glycolytique des diastases tissulaires* (ferments d'AMBARD). Les recherches expérimentales de CHABANIER et LOBO-ONELL (*Physiopathologie et traitement du diabète sucré*, 1929) permettent de confirmer la conception d'AMBARD et sont stigmatisées par la notion de « glycémie critique » (CHABANIER, 1920) : taux du sucre sanguin (témoin du sucre tissulaire) nécessaire pour brûler une quantité standard de glucose au-dessous duquel la cétonurie apparaît, taux d'autant plus haut que le diabète est plus grave.

Après cette phase d'*hyperglycémie* l'enchaînement ultérieur

des modifications cliniques et humorales prête moins à discussion. L'évolution générale du diabète a été bien exposée par AMBARD. Aussi — tout en admettant que l'on peut discuter l'interprétation qu'il en donne — pensons-nous que l'on peut adopter son schéma évolutif que voici. A la phase d'hyperglycémie pure et isolée, le sujet ne se distingue apparemment en rien d'un sujet sain dans les circonstances normales de la vie ; mais survienne un incident infectieux ou chirurgical, l'instable équilibre glycémique est rompu, le seuil rénal est franchi, le sujet devient glycosurique, avec les conséquences que cela comporte. La phase de glycosurie entraîne les symptômes cardinaux du diabète ; leur déterminisme est aisé à concevoir si l'on se rapporte au diabète rénal expérimental par injection de phloridzine : tout se passe comme si pour éliminer le sucre le rein avait besoin d'éliminer davantage d'eau, c'est la polyurie ; la déshydratation de l'organisme réalisée par cette spoliation aqueuse entraîne la polydypsie. Quant à la polyphagie, elle est due, comme il est facile de le comprendre, au besoin qu'a l'organisme de réparer par l'alimentation le sucre qu'il perd par les urines. Cette phase est plus ou moins supportée suivant la « tolérance » glucidique du sujet, c'est-à-dire la quantité de sucre qu'il est capable de fixer ou de brûler spontanément.

Les choses en restent là lorsque le diabète, touchant habituellement un adulte floride, est simple, avec hyperglycémie isolée, équilibre azoté, tolérance glucidique suffisante, n'entraînant qu'une glycosurie alimentaire. C'est alors qu'apparaissent des complications de second plan : prurit génital, aggravation de processus infectieux, cataracte, artérites diverses, polynévrites... qui permettent le plus souvent de découvrir fortuitement le diabète. Lorsque chez un tel sujet ou chez un enfant, on constate un amaigrissement rapide malgré la boulimie, une glycosurie massive jointe à l'hyperglycémie, une tolérance glucidique réduite ou nulle, une dénutrition azotée importante : il s'agit d'un diabète grave qui nécessite un traitement insulinique judicieux, sinon le malade glisse dans l'acidose diabétique qui est l'antichambre du coma.

Pathogénie du coma diabétique.

Puisque le coma n'est qu'un des accidents de l'équilibre instable du diabétique à la phase d'acidose, et puisque la perte de connaissance n'est qu'accessoire dans la définition du coma (BOULIN), nous étudierons ensemble la pathogénie des phases d'acidose et de coma diabétique.

BREF RAPPEL DE LA PHYSIONOMIE CLINIQUE DU COMA DIABÉTIQUE.

Pour la seule commodité du schéma évolutif, on décrit classiquement des phases d'acidose légère, d'acidose grave, de précoma, et de coma.

L'apparition en petite quantité de corps cétoniques dans les urines mise en évidence par la réaction de Legal, suffit à caractériser l'acidose légère. La baisse de la réserve alcaline (exprimée en volumes de CO_2 dégagé par 100 cm^3 de plasma sous l'influence combinée du vide et d'un acide : (normalement 60 volumes) marque l'entrée dans l'acidose grave qui se manifeste aussi par une certaine asthénie psychique et intellectuelle. Ces modifications humorales s'aggravent et lorsqu'apparaît le trépied clinique : somnolence, vomissements, dyspnée suspirieuse de Küssmaul avec odeur acétonique de l'haleine, le malade est en imminence de coma, c'est la phase de précoma. Au sens strict ce n'est que lorsque survient la perte de conscience que l'état de coma est confirmé ; comme il est classique de le dire, la symptomatologie propre du coma diabétique est très pauvre et se réduit à la dyspnée de KÜSSMAUL, avec haleine acétonique ; cependant il est bon de connaître quelques symptômes habituels qui permettent en général de le distinguer des autres comas, notamment du coma hypoglycémique : déshydratation avec sécheresse de la peau, hypotonie des globes oculaires et oligurie, hypothermie avec hypotension et tendance au collapsus, hypotonie avec hyporéflexie ostéo-tendineuse. Les perturbations biologiques déjà signalées sont plus ou moins modifiées par l'apparition des complications majeures viscérales qui se résument en cette triple insuffisance rénale, cardiaque

et hépatique dont nous reparlerons dans la pathogénie des fluctuations glycémiques. La réserve alcaline du plasma s'effondre au-dessous de vingt volumes ; la glycosurie et l'acétonurie sont souvent moins abondantes et parfois même nulles ; mais l'hyperglycémie et l'acétonémie augmentent.

La distinction de ces étapes est cependant par trop didactique car le diabétique glisse progressivement dans l'acidose et le coma.

LA PATHOGÉNIE DU COMA DIABÉTIQUE a été longtemps et demeure encore discutée.

La première théorie en date invoquait la toxicité des corps cétoniques : *théorie cétosique* (KAULICH incriminait l'acétone, Von JACKS l'acide diacétique, MINKOWSKI l'acide β oxybutyrique). Les recherches sur la cétose ont fait l'objet d'une importante mise au point récente par REUTER (1941) basée sur l'expérimentation in vivo par dosages de la cétonémie, biopsies hépatiques après administration par diverses voies de lipides, de protides et de glucides plus ou moins associés. Chez le sujet normal, si l'on s'accorde à situer la *cétogénèse* dans le foie, l'importance relative des différents corps cétogènes est discutée : il semble cependant que seuls les protides riches en acides aminés à nombre impair d'atomes de carbone soient cétogènes ; les acides gras saturés (des graisses animales) sont cétogènes, par contre ceux non saturés (d'origine végétale) sont anti-cétogènes ; enfin, bien que le rôle anti-cétogène des glucides soit classique, certains admettent que les corps cétoniques sont un échelon de la synthèse des glucides à partir des lipides. La *cétolyse* normale est électivement réalisée dans le rein, le rôle du foie en même temps cétolytique et cétogène est très discuté. Quant à la régulation neuro-hormonale de la cétose, elle est trop intriquée avec la glyco-régulation pour que l'on puisse en apprécier exactement les limites. Chez le diabétique, si la céto-génèse lipido-protidique est réelle, il semble surtout qu'au cours de la néoglycogénèse aux dépens de protides et de lipides apparaissent des corps cétoniques intermédiaires. Pour apprécier le rôle de la cétone dans le coma diabétique, il convient de se

fier non pas sur la cétonurie — qui peut être modifiée par l'atteinte rénale — mais sur la cétonémie (méthode de LAUERSEN, 1936). Il semble cependant que la seule connaissance de cétones élevées et très bien tolérées sans coma, au cours du jeûne glucidique notamment, permette d'écarter le facteur cétonique comme cause unique du coma diabétique.

Dans la théorie la plus communément admise actuellement, la cétose serait à la base du coma — non pas par sa toxicité propre — mais par l'intermédiaire des propriétés acides de ces composés cétoniques : *théorie acidotique*. Cette conception a été proposée par STADELMANN par analogie avec l'acidose expérimentale du chien réalisée en 1876 par WALTER : l'ingestion d'acide chlorhydrique provoque un coma acidotique mortel à moins que l'on n'injecte du bicarbonate de soude par voie veineuse. Le même mécanisme est encore invoqué en considérant le déplacement du pH vers l'acidité et la chute de la réserve alcaline au cours des accidents comateux du diabète, tandis que leur dissipation est parallèle à la disparition de la cétose, au redressement de la réserve alcaline et au retour du pH à la normale. La critique de cette conception a été exposée par CHABANIER et LOBO-ONELL (*Le coma diabétique*, 1941). Selon ces auteurs, au cours du coma diabétique, non seulement le pH normalement alcalin du plasma ne tombe jamais au-dessous de la neutralité ($\text{pH} = 7$) par les indicatifs colorés, mais encore par la seule méthode précise avec l'électrode de verre de KERIDGE, il reste voisin de la normale ($\text{pH} = 7,35$). Quant à l'abaissement de la réserve alcaline, il ne signifie pas toujours acidose fixe (comme dans l'expérimentation de WALTER par l'acide chlorhydrique) mais il peut être le fait d'une alcalose gazeuse (liée à une expulsion excessive de CO_2 par hyperventilation pulmonaire volontaire ou toxique), ce qui paraît être le cas dans le coma diabétique.

CHABANIER et LOBO-ONELL, critiquant la théorie acidotique, sont amenés à concevoir la cause du coma diabétique dans la *perturbation du métabolisme protéidique*, selon les idées déjà énoncées en 1911 par HUGOUNENQ et MOREL, puis par PRIBAM. Ces perturbations conditionnent de la même façon tous les comas

auto-toxiques : désassimilation azotée avec hyperazotémie et hyperpolypeptidémie, modification des échanges chlorés avec hypochlorémie, abaissement de la réserve alcaline, altération de la sécrétion rénale... et notamment les accidents post-opératoires au cours desquels, comme l'ont formulé HADEN et ORR, « tout se passe comme si le chlore qui migre vers les tissus tendait à refouler les produits azotés toxiques ». Si le chlore est insuffisant les substances azotées incomplètement dégradées passent en circulation, sont retenues par l'altération rénale concomitante, et excitent le centre respiratoire créant, non pas une acidose vraie, mais une alcalose gazeuse. Si l'on administre du chlore, la perturbation protéique est refoulée et tout s'arrange.

Il nous est impossible de prendre position sur ces trois grandes théories ou d'en formuler une plus heureuse : il appartiendra à des expérimentations serrées, in vivo, se rapprochant au maximum des conditions pathologiques, d'éclaircir la pathogénie du coma diabétique. Dans une vue synthétique on peut cependant penser que l'état diabétique avancé, avec son *dérèglement glucidique primitif*, réalise au maximum les conditions de l'éclosion d'un coma qui s'enchaînent en un véritable cercle métabolique vicieux. LABBÉ et VIOLLE en injectant à l'animal tantôt de l'acide β oxybutyrique, tantôt de l'oxybutyrate de soude, concluent que la nocivité de ces corps revient environ pour les $3/4$ à l'*acidité* et pour $1/4$ à la *toxicité* propre. D'autre part il paraît indiscutable que la *désassimilation protéique* aggrave l'acidocétose ; cela en accord avec le « coma diabétoforme expérimental » que MARKEES réalise chez l'animal sain : une prise massive de glucose doit être obligatoirement associée à une charge d'acide gras pour produire le coma en déréglant simultanément la *désassimilation lipidique* et la combustion des glucides. Si de nombreux métabolismes (protidique, lipidique et minéral aussi bien que glucidique) sont perturbés — ainsi que cela a été constaté par tous les auteurs modernes — peut-être est-ce dû à l'intrication des lésions viscérales, en particulier

hépato-rénales, au cours du coma ; conséquences immédiates du coma ou tares viscérales anciennes, ces lésions associées modifient profondément l'aspect du coma diabétique qui ne reste pas longtemps pur et se charge de manifestations rénales évidentes, graves, ou hépatiques moins flagrantes mais non moins fâcheuses.

Ces notions fondamentales, bien qu'encore imprécises dans leurs relations entre elles, doivent être présentes à l'esprit lorsqu'on doit traiter un coma diabétique et que l'on veut comprendre les fluctuations anarchiques de la glycémie qui y sont si fréquentes.

CHAPITRE IV

PATHOGÉNIE DES FLUCTUATIONS GLYCÉMIQUES AU COURS DU COMA DIABÉTIQUE

Les notions précédentes concernant la régulation glycémique physiologique et la pathogénie de l'hyperglycémie diabétique comme de ses conséquences métaboliques qui amènent au coma... toutes ces données sont utiles à la compréhension des fluctuations glycémiques observées si fréquemment au cours du coma diabétique. Fluctuations déroutantes pour qui ne sait ce qui précède parce qu'elles sont pour une grande part imputables au terrain diabétique, profondément bouleversé à la phase dite d'acidocétose. Fluctuations affolantes pour qui, ignorant ce qui suit, les amplifie par des gestes thérapeutiques utiles, indispensables même. En présence de ces chiffres en apparence paradoxaux, il faut donc savoir les interpréter en connaissance de cause pour faire œuvre utile en évitant tout geste à contre-sens.

C'est du mécanisme de ces fluctuations que nous allons maintenant parler ; elles sont essentiellement de deux ordres : les unes spontanées, en dehors de tout acte thérapeutique, sont liées à l'état viscéral du malade ; les autres, provoquées par le traitement du coma, sont dues aux initiatives thérapeutiques du médecin.

Fluctuations glycémiques spontanées.

Si l'on excepte la constatation rare d'un abaissement paradoxal de la glycémie à la veille d'un coma diabétique, témoin d'une aggravation prochaine du trouble glyco-régulateur qui n'est plus « adapté », selon la terminologie de POLONOVSKI, *en règle, le diabétique en instance de coma tend spontanément à faire de l'hyperglycémie.*

Bien que l'on insiste relativement peu en clinique sur le *foie des diabétiques* — en dehors de la cirrhose hypertrophique du diabète bronzé — son rôle est fonctionnellement au premier plan ; et cela sans doute par sa fonction glycogénique qui est influencée par les facteurs endocrino-sympathiques du système glyco-régulateur mais aussi par d'autres fonctions moins bien connues, telle la fonction cétogénique. Le foie diabétique est défaillant dans sa *fonction de glycopexie*, ainsi qu'on peut le mettre en évidence facilement par dosage tissulaire ; par ce défaut de stockage le foie laisse s'établir une charge glycémique importante et c'est justement un des rôles de l'insuline que de réaliser cette réserve glycogénique du foie. Il ne suffit pas que la mise en jeu insuliniennne, spontanée ou artificielle, soit réalisée pour permettre le stockage du glucose ; encore faut-il que le parenchyme hépatique, anatomiquement sain, soit apte à le recevoir ; c'est là que peut intervenir, notamment au cours du diabète de l'enfant (MAURIAC, SENDRAIL) la stéatose hépatique que l'on attribue à un déficit simultané en lipolysine, hormone des îlots α de Langerhans.

Le *pouvoir cétogène* du foie aux dépens des lipides et des protides n'est pas moins important que la fonction glycogénique. Bien que les relations entre la glycémie et la cétonémie soient fort délicates à interpréter, on connaît certains faits : l'ingestion d'acide gras donne constamment une hyperglycémie relativement plus importante si on l'associe à l'ingestion de glucose, c'est « l'effet graisse » de MARKEES qui est supprimé par l'insuline. Bien que de façon plus empirique encore, on connaît le pouvoir anti-cétogène des glucides qui, peut-être avec un

certain finalisme, est à la base de la théorie compensatrice de l'hyperglycémie (AMBARD ; CHABANIER et LOBO-ONELL). Il existe enfin un domaine encore mystérieux que l'on peut couvrir du nom de l'ancienne dyshépatie de GILBERT ; c'est ainsi que le foie peut paraître exclu de ses fonctions par le bicarbonate de soude, notion sur laquelle nous allons revenir.

L'atteinte du *rein chez les diabétiques* est plus communément invoquée. Nous ne voulons pas parler de la glomérulo-sclérose diabétique de KIMMELSTIEL et WILSON, qui est hors de cause dans ce qui nous intéresse directement. Mais chacun connaît bien les modifications humorales qu'apporte la néphrite acidotique du coma : le seuil rénal s'élève et surtout l'anurie s'installe... Le barrage rénal fermé, l'hyperglycémie s'élève comme la cétonémie et l'acidose rénale s'ajoute à l'acidose diabétique. Le rôle du collapsus circulatoire, constant au cours du coma mais aggravé parallèlement à l'installation de l'anurie, permet à certains de faire jouer un rôle à l'hypotension dans le déterminisme de l'oligurie, surtout lorsqu'on ne trouve pas de cylindres dans les urines.

Il est enfin des perturbations endocrino-sympathiques difficiles à apprécier, mais qui paraissent conditionnées par l'atteinte toxique des centres infundibulo-tubériens.

Fluctuations glycémiques thérapeutiques.

L'arsenal thérapeutique du coma diabétique à mettre en œuvre est actuellement bien connu : insuline à doses fortes d'emblée, sucre en quantité suffisante par voie veineuse, hydrochloruration massive, bicarbonate de soude, analeptiques cardiovasculaires. Seule l'adaptation à chaque coma en est délicate ; même judicieusement appliqué, et justement parce qu'il doit être institué rapidement et à doses fortes pour être efficace, ce traitement entraînera facilement des fluctuations de la glycémie dans les deux sens.

LES FLUCTUATIONS HYPOGLYCÉMIQUES sont indiscutablement très graves si elles ne sont rapidement jugulées : elles sont dues à l'insuline.

Sans doute la dose d'*insuline* à administrer en présence d'un coma diabétique est à priori facile à estimer, si l'on en croit l'expérience qu'en possèdent certains auteurs. BOULIN notamment s'appuie sur le taux de la réserve alcaline : il faut, dit-il, 20 unités d'insuline pour rehausser la réserve alcaline d'un volume, soit 600 unités si la réserve alcaline est tombée à 30 p. 100, dose d'insuline que l'on injectera par voie veineuse en deux à trois heures, dont la moitié immédiatement. Cette règle, bien que considérée comme une moyenne, n'est certes pas absolue, puisque ce même auteur a eu récemment besoin de 18.000 unités d'insuline dans les 24 heures pour venir à bout d'un coma diabétique. Avec de telles doses, ou avec des doses moindres, on n'est pas à l'abri des accidents brutaux d'hypoglycémie qui peuvent être désastreux. Aussi, en toute occurrence, l'administration conjuguée de sérum sucré hypertonique est indispensable. Enfin il ne faut pas oublier l'inégalité d'action des insulines spécialisées, et surtout l'inégalité de réception par chaque malade qui est à la base des insulino-résistances inexplicables.

Ici se pose la délicate question du *bicarbonate de soude*, classique médication adjuvante de l'insuline. Chez les diabétiques l'ingestion ou l'injection veineuse de bicarbonate de soude élève la glycémie (LABBÉ, NEPVEUX et ROHACEK). Que signifie cette hyperglycémie ? Deux explications se présentent. Ou bien elle est le fait d'un ralentissement de la combustion du glucose, d'où cétonurie ; on peut alors se demander s'il existe des états diabétiques vrais réalisés par la seule alcalose : on n'en connaît pas d'exemple probant, car la cétonurie des vomissements alcalotiques de la grossesse et de l'enfance ne sont pas des états diabétiques. Ou bien elle est due à un défaut de stockage ; c'est ce mécanisme que l'injection d'insuline permet d'affirmer, comme si le bicarbonate excluait temporairement la fonction glycopexique du foie, ce qui entraîne une dissociation de l'action de l'insuline qui est réduite à son seul rôle de glyco-combustion d'où hypoglycémie brutale : le foie paraît donc incapable de parer à une hyperinsulinémie temporaire par une libération neutralisante de glucose qu'il n'a pas stocké. Ce rôle hypo-

glycémiant du bicarbonate de soude est apparu à G. GIRAUD, A. BALMÈS et MIROUZE, qui ont déclenché chez une diabétique grave stabilisée une série de comas hypoglycémiques à chaque prise orale de bicarbonate de soude, sans que rien n'ait été changé au régime ni au traitement insulinique (Réunion du diabète, Vals, 6 septembre 1947). Bien que ce facteur ne nous soit pas apparu nettement dans les faits rapportés, ce médicament a pu déclencher des fluctuations glycémiques.

LES FLUCTUATIONS HYPERGLYCÉMIQUES : elles n'ont en soi aucune gravité et peuvent relever directement des injections glucosées ou bien indirectement d'autres médicaments tels que l'adrénaline, l'extrait cortico-surrénal en particulier.

Ainsi que l'on vient de le dire, les *fortes doses de glucose* sont destinées à appuyer l'action de l'insuline, mais aussi comme facteur anti-cétogène et comme traitement d'appoint de l'oligurie. Pour éviter les graves accidents hypoglycémiques, l'administration de sucre en cours de coma est souvent excessive, cela sans inconvénient autre qu'une flèche hyperglycémique. Mais l'hyperglycémie peut être considérable parce qu'on ignore la capacité de stockage tissulaire, et notamment hépatique, ou parce qu'il existe un blocage rénal. Cette dernière notion est capitale pour expliquer les hauts chiffres de glycémie : qu'il s'agisse d'une élévation du seuil rénal du glucose avec conservation de la diurèse, ou que l'oligurie et même l'anurie se soient installées, l'administration de glucose réalise une véritable « hyperglycémie en vase clos ».

Les injections d'*adrénaline* sont motivées par le collapsus circulatoire qu'il faut absolument rétablir en ce qu'il est grave en soi et en ce qu'il conditionne pour une part la chute de la diurèse. La glycogénolyse adrénalinique épuise le stock tissulaire, si modéré qu'il soit, et fournit une décharge glycémique brutale. L'administration de cortine synthétique est sans effet sur la glycémie, mais elle permet, en fixant le sel et l'eau administrés sous forme de sérum physiologique, de réhydrater le malade et par là même de remonter sa tension artérielle.

CONCLUSIONS

De graves lésions viscérales touchant électivement les fonctions rénales et hépatiques expliquent le dérèglement métabolique considérable qui préside aux accidents comateux du diabète et entraîne d'importantes variations de la glycémie ; dans quelques cas ces lésions sont récentes et alors dues à l'installation de l'acidocétose, le plus souvent des tares viscérales anciennes en grande partie liées à l'état diabétique aggravent ces perturbations. L'intervention thérapeutique bouscule encore cet équilibre déjà fortement compromis, et entraîne des fluctuations anarchiques en apparence paradoxales : les hypoglycémies brutales peuvent être désastreuses, tandis que les hyperglycémies en flèche ou continues sont le plus souvent bien tolérées.

L'existence de telles fluctuations est bien un des éléments les plus déroutants du traitement déjà si délicat du coma diabétique. Non seulement on ne peut toujours tenir compte de l'examen des urines à cause des lésions rénales, mais la fréquence de l'anurie oblige à s'adresser à des dosages sanguins, notamment mesure de la réserve alcaline et dosage de l'acétonémie par la méthode de Lauersen ; ces dosages exigent la pratique de micro-méthodes et les résultats doivent en être immédiatement connus afin que la sanction thérapeutique dans un sens ou dans l'autre soit rapidement instituée pour être efficace.

La fréquence des prélèvements humoraux et la rapidité de leurs résultats, comme l'urgence du traitement des graves complications cardio-rénales, exigent le séjour hospitalier. Les chances de guérison à ce prix en seront grandement accrues.

TABLE DES MATIÈRES

Introduction	7
---------------------------	---

CHAPITRE PREMIER

Les faits	9
Observation 1	9
Observation 2	11
Observation 3	14

CHAPITRE II

Eléments de physiologie sur la régulation glycémique normale	17
Origine du sucre sanguin et sa destinée	17
Glyco-régulation normale	20

CHAPITRE III

Notions de physiopathologie du diabète sucré et du coma diabétique	29
Pathogénie du diabète pancréatique	30
Pathogénie du coma diabétique	34

CHAPITRE IV

Pathogénie des fluctuations glycémiques au cours du coma diabétique	39
Fluctuations glycémiques spontanées	40
Fluctuations glycémiques thérapeutiques	41

Conclusions	44
--------------------------	----

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je reste fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

En ma qualité de Censeur de
tour, j'ai lu la Thèse ayant pour
titre :

*A propos des fluctuations du taux
de la glycémie au cours du trai-
tement du coma diabétique.*

par

DALMAU NORAT Francisco S.

Je pense que la Faculté peut
en permettre l'impression.

Montpellier, le 15 Déc. 1947.

Le Président de la thèse :

GIRAUD.

Vu :

Montpellier, le 16 Déc. 1947

le Doyen :

G. GIRAUD.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Montpellier, le 16 Déc. 1947.

le Recteur :

GUILLON.

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées, doivent être considérées comme propres à leur auteur et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

